

**Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten
des Augeninnendruckes unter Einwirkung kreislaufaktiver
Pharmaka und statistische Auswertung der Ergebnisse**

von

Rolf-D. Wieland

aus

Esslingen/Baden-Württ.

1972 12 255



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546313_0040

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. E. Schreck

**Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten
des Augeninnendruckes unter Einwirkung kreislaufaktiver
Pharmaka und statistische Auswertung der Ergebnisse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Rolf-D. Wieland

aus

Esslingen/Baden-Württ.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dr. med. G. Koch
Dr. med. E. Genée
Dr. med. E. Schreck

Themenkommission Untersuchungen über das Verhalten
des Augeninneren unter Einwirkung kreisförmiger
Pharmaka und statische Auswertung der Ergebnisse

Prüfungsausschuss
am 29. Februar 1972
in der Sitzung des
am 29. Februar 1972
am 29. Februar 1972
am 29. Februar 1972



Dekan: Professor Dr. G. Koch
Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Genée
Koreferent: Professor Dr. E. Schreck
Tag der mündlichen Prüfung: 29. Februar 1972

Leiden, 29. Februar 1972

Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten des
Augeninnendruckes unter Einwirkung kreislaufaktiver Phar-
maka und statistische Auswertung der Ergebnisse

A) Einleitung

I) Problem- und Fragestellung

B) Hauptteil

I) Literaturstudium

II) Eigene Untersuchungen

a) Versuchsanordnung

- 1) Versuchstier
- 2) Narkose
- 3) Lagerung der Tiere
- 4) Injektionen
- 5) Augendruckmessung
- 6) Das Hansenmanometer
- 7) Blutdruckmessung
- 8) Die Druckregistrierung

b) Vorgehen zur statistischen Absicherung und Aus-
wertung der experimentell erhaltenen Kurven

- 1) Vorbemerkung
- 2) Experimenteller Teil
- 3) Rechnerischer Teil
- 4) Statistische Schlüsse

c) Untersuchungsergebnisse

1) Pressorische Pharmaka

- α) Arterenol
- β) Effortil
- γ) Hypertensin
- δ) Suprarenin

2) Dilatatorische Pharmaka

- α) Catapresan
- β) Coffein
- γ) Lamuran

C) Diskussion der Untersuchungsergebnisse

D) Zusammenfassung

E) Literaturverzeichnis

Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Augeninnendruckes unter Einwirkung kreislaufaktiver Pharmaka und statistische Auswertung der Ergebnisse.

A) Einleitung

I) Problem und Fragestellung

Der intraokuläre Druck ist von der Rigidität der Bulbuswandung, von der Höhe der Kammerwasserproduktion, vom Abflußwiderstand im Kammerwinkel und von der Blutfülle der Aderhaut abhängig. Letztere wird wegen ihres Gefäßreichtums gerne mit einem Corpus cavernosum verglichen. Allgemein wird heute angenommen, daß die Konstanz des intraokulären Druckes durch das Minutenvolumen des Kammerwassers und durch den Abflußwiderstand bedingt ist. Beide Faktoren werden nervös beeinflusst. Am gesunden Auge führt eine verstärkte Kammerwasserproduktion zu einem Sinken des Abflußwiderstandes und umgekehrt, wodurch ein Gleichbleiben des Augeninnendruckes (Homöostasis) gewährleistet ist. Für die Funktion des Auges ist das von größter Wichtigkeit.

Trotz dieses Sicherheitsmechanismus können nun aber Änderungen der Durchblutungsverhältnisse in der Aderhaut zu deutlich messbaren Druckänderungen im Augeninneren führen. Dieses läßt sich sehr anschaulich durch den Schiötztonometer demonstrieren. Mit jeder Pulswelle kommt es in der Systole zu einem leichten Anstieg des Augeninnendruckes und zu einem Abfall desselben in der Diastole. Dies läßt sich deutlich am Tonometerzeiger ablesen.

Wenn schon solche geringe Volumenschwankungen im Augeninneren zu deutlich messbaren Druckunterschieden führen, wie verhält sich dann der intraokuläre Druck bei stärkeren, durch Kreislaufaktive Pharmaka bedingten Blutdruckänderungen? Durch tierexperimentelle Untersuchungen soll dieser Frage im nunfolgenden nachgegangen werden. Dabei werden im wesentlichen Medikamente verwendet, deren

Wirkungsmechanismus auf das allgemeine Kreislaufgeschehen hinreichend bekannt ist. Die Ergebnisse sollen statistisch abgesichert, und mit den Untersuchungen anderer Autoren verglichen werden.

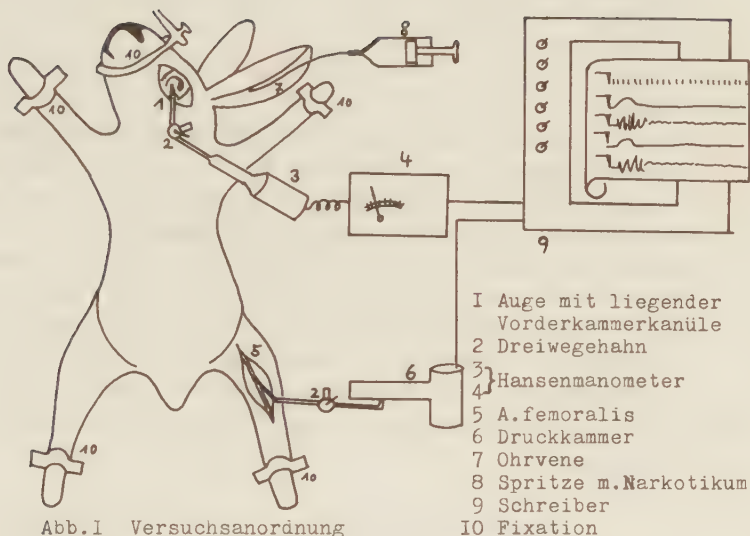
B) Hauptteil

I) Literaturstudium

Über die blutdruckabhängigen Augeninnendrucksschwankungen werden im wesentlichen von den verschiedenen Autoren zwei Anschauungen vertreten. Die einen meinen, daß die blutdruckabhängigen Augeninnendrucksschwankungen auf eine Vermehrung der Kammerwasserproduktion, die anderen, daß sie auf druckpassive Volumenänderungen in der Aderhaut zurückzuführen sind.

Wessely wies mit seinen Experimenten u. a. den Einfluß des lokalen Blutdruckes auf den i. o. Druck nach. Er zeigte z. B., daß, wenn im Tierexperiment der allgemeine Blutdruck durch Amylnitrit auf dem Wege der Gefäßerweiterung gesenkt wird, der i. o. Druck sogar steigt, weil durch die gleichzeitige Erweiterung der Gefäße im Augeninneren die Filterfläche vergrößert, und die Absonderung der i. o. Flüssigkeit vermehrt wird. Ohashi (1957) sieht in einer Gefäßerweiterung der vorderen Uveaschnitte die Ursache für die Hypersekretion von Kammerwasser, die bei unverändertem Abflußwiderstand zum Glaukom führt. Niesel (1962) untersuchte den Zusammenhang von Blutdruck, Aderhautdurchblutung und Augeninnendruck unter Einwirkung kreislaufaktiver Pharmaka und kam zu dem Ergebnis, daß auch die Durchblutung der Aderhaut auf die Höhe des Augeninnendruckes einen Einfluß hat. Die Wirkung beschreibt er allerdings als gering und kurzfristig. Sie scheint in erster Linie auf der Basis einer Volumenänderung zu erfolgen. Eine Änderung der Kammerwasserproduktion infolge einer veränderten Aderhautdurchblutung hält er für unwahrscheinlich. Niedermeier hatte zunächst Störungen im autonomen Nervensystem angenommen, durch die es zu einer Volumenzunahme der Aderhaut kommt. Van Beuningen u. a. (1957, 1958) haben auf plethysmographischem Wege versucht, das Minutenvolumen der Aderhaut erstmalig beim Menschen darzustellen.

Allgemein geht die Ansicht in der Literatur heute dahin, daß als Bindeglied zwischen allgemeinem Blutdruck und i. o. Druck bei kurz dauernden i. o. Druckschwankungen die Aderhaut anzusehen ist.



II) Eigene Untersuchungen

a) Versuchsanordnung:

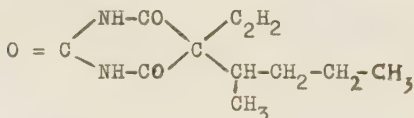
1) Versuchstier

Um Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen ziehen zu können, war es notwendig ein Versuchstier zu wählen, bei dem die Blutversorgung des Auges weitgehend mit der des Menschen übereinstimmt. Dies ist beim Kaninchen der Fall. Wie beim Menschen wird das Kaninchenauge von der A. carotis interna versorgt. Auch der Aufbau der Aderhaut ähnelt sehr stark dem des Menschen und schließlich finden sich beim Kaninchen, ebenso wie beim Menschen, keine oder nur ganz verein-

zelt arteriovenöse Anastomosen in der Aderhaut.
Nachteil dieses Versuchstieres ist vor allem die außerordentliche Empfindlichkeit im Verhalten des vegetativen Systems. (Niesel)

2) Narkose

Da die Meßinstrumente äußerst empfindlich reagieren, war es notwendig eine genügend tiefe und gleichmäßige Narkose ca. für 2 - 2,5 Stunden zu erreichen. Eine Bewegung der Tiere mußte unbedingt ausgeschlossen werden, da es bei Verschiebung der Vorderkammerkanüle zu einer Reizung der Iris und des Ciliarkörpers, und damit über eine reaktive Kammerwassermehrproduktion zu einem erheblichen Anstieg des Augeninnendruckes gekommen wäre. Als Narkotikum wurde Nembutal gewählt. Nembutal ist Natriumpentobarbiturat (5-Äthyl-5 [1-methylbutyl] -barbitursäure).



Nach der Injektion wird zuerst das ZNS überflutet, dann beginnt der Abbau und die Abwanderung ins Fettgewebe.

Nembutal zählt zu den mittellang wirkenden Narkotika. Die Narkose ist relativ steuerbar. Das heißt, die Narkose kann durch Nachinjektionen verlängert werden, da, wenn die Fettdepots abgesättigt sind, der Barbiturat-spiegel in Blut und ZNS durch die Nachinjektionen relativ konstant gehalten werden kann.

Als Dosierung empfiehlt M. Westhues für Kaninchen 30 mg/kg für eine Narkose von einer Stunde. Da die Grenze zwischen reflexfreier Narkose und Atemlähmung bei diesem

Mittel sehr schmal ist, muß die Narkose sehr vorsichtig eingeleitet werden. Man soll ca. 30 % der Dosis relativ rasch spritzen, bis das Tier den Kopf sinken läßt. Am schlafenden Tier soll weiter injiziert werden.

In Anlehnung an diese Angaben haben sich bei uns für die 1 %ige Lösung (50 mg/ml) folgende Dosierungen in der untenstehenden Tabelle bewährt:

Gewicht i. kg	2	3	4
Dosis i. ml zur Einleitung	$\frac{2}{5}$	$\frac{3}{5}$	$\frac{4}{5}$
Dosis i. ml zur Weiterführung	$\frac{4}{5}$	$\frac{6}{5}$	$\frac{8}{5}$

Weiterhin wurden der zu injizierenden Gesamtdosis noch 5 ml phys. NaCl zur besseren Steuerbarkeit der Dosierung zugesetzt.

3) Lagerung der Tiere

Das Versuchstier wurde auf einen speziellen Metalltisch für Tierversuche gebracht und auf dem Rücken liegend mit gestreckten Extremitäten fixiert. Besonderer Wert wurde auf eine absolute Fixierung des Kopfes gelegt, da eine Verschiebung der Vorderkammerkanüle die schon oben beschriebenen Folgen gehabt hätte.

4) Injektionen

Das Narkotikum und die zu untersuchenden Pharmaka wurden über einen dünnen Kunststoffkatheter, der in die laterale Ohrvene vorgeschoben worden war, injiziert. Durch Stauung und Entfernung der Haare ließ sich die Vene gut darstellen und nach querrer Eröffnung der Katheter ohne Schwierigkeiten einführen. Die Kaninchen nahmen die Manipulation am Ohr am ruhigsten hin, wenn

man sie in natürlicher Position sitzen ließ, z. B. in einem Holzkasten, und sie dabei nicht gewaltsam festhielt.

5) Augendruckmessung

Über eine in der Vorderkammer liegenden Kanüle erfolgte die Druckmessung mit dem Hansenmanometer.

Zur lokalen Anästhesie diente 5 %iges Cocain. Unter Fixierung des Bulbus gingen wir mit der Kanüle am Limbus ein. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß man die Kanüle möglichst waagrecht ohne Tangierung der Iris verschob.

Als Kanüle wählten wir eine Kanüle Nr. 2 mit einer geschlossenen Spitze, die in einer Entfernung von 0,5 cm von der Spitze entfernt zwei Bohrlöcher mit 0,5 mm Durchmesser besaß.

Über einen Dreiwegehahn war man in der Lage durch Zurückziehen der Nadel diese zu spülen, ohne sie ganz aus der Vorderkammer herausziehen zu müssen.

Die Übertragung des Augeninnendruckes auf das Hansenmanometer erfolgte über eine durchgehende Wassersäule von der Vorderkammerkanüle über einen Kunststoffkatheter.

6) Das Hansenmanometer

Das Hansenmanometer ist ein kapazitives Elektromanometer zur Präzisionsmessung physiologischer Drucke.

Das Gerät wurde zur intraarteriellen und intravenösen Druckmessung konstruiert. Es besteht aus zwei Haupteinheiten, die über ein Kabel miteinander verbunden sind.

- 1) Einem kapazitiven Druckübersetzer mit einem Oszillator
- 2) Einem Demodulator-Verstärker mit einem Messgerät

Das Manometer wurde von Professor A. Tybjærg Hansen, Ringhospitalet, Kopenhagen entwickelt, der das Prinzip der kapazitiven Umwandlung beschrieben hat. Das Gerät zeichnet sich vor allem durch eine hohe Resonanzfrequenz und geringe Volumenverschiebung aus. Der zu messende Druck wird vom Versuchstier über einen mit destilliertem Wasser gefüllten Katheter zur Druckkammer geleitet, in der er auf eine Membran stößt. Die Membran hat ein O-Potential. Eine Elektrode ist hinter der Membran angebracht, um den Druck in elektrische Signale umzuwandeln. Eine Änderung des Druckes führt zu einer Änderung des Abstandes Membran--Elektrode und damit zu einer proportionalen Kapazitätsänderung. Diese wird mittels Oszillator über ein Kabel auf die Demodulator-Verstärkereinheit übertragen und am Meßgerät angezeigt.

Vor Verwendung der Druckkammer muß die Luft völlig aus der Kammer entfernt werden. Dies wird erreicht, indem sie in ein Gefäß mit destilliertem Wasser gebracht wird. Die Kammer muß dabei völlig unter Wasser sein. Um die Elektronik der Kammer zu schützen wird ihr unterer Teil durch eine Standschraube gesichert, die die Elektronik völlig wasserdicht abschließt. Damit die Membran nicht unnötigen Drucken ausgesetzt ist, muß unbedingt darauf geachtet werden, daß die zuführenden Kanäle offen sind, um einen direkten Kontakt von Membran und umgebendem Wasser zu gewährleisten. Das Wasser im Gefäß wird dann für 20 Min zum Kochen gebracht, wobei Luftblasen aus den Kanälen austreten und gleichzeitig eine Sterilisation der Kammer erreicht wird.

Der Verstärker muß 15 Minuten vor Versuchsbeginn eingeschaltet sein, damit er seine Betriebstemperatur erreicht. Nur so ist eine Konstanz der O-Lage gewährleistet.

Das Verstärkermeßgerät wird nach diesen 15 Minuten auf den vollen Skalenausschlag von 0-100 mmHg geeicht.

Technische Daten:

Verstärker: Gewicht: 4 kg
 Größe: 13,8 cm breit
 33,0 cm tief
 18,9 cm hoch
Spannung: 110 o. 220 V $\pm$ 10 % --50/60 Hz
Verbrauch: 7 Watt

Ausgang:

Ausgangsart: Differential, symmetrisch zu 0
Ausgangsempfindlichkeit:

$\pm$ 2 V bei vollem Zeigerausschlag
in allen Bereichen.

Ausgangswiderstand: 100 Ohm

Skala:

Skaleneinteilung von -20 bis +100, 1,5 %
Genauigkeit bei vollem Skalenaus-
schlag.

Regler:

Feineinstellung für die 0-Punktfixierung
Bereichsregler: 0 - 25 - 100 - 200 - 300 mmHg

Druckumwandler:

Druckbereich: -20 bis + 300 mmHg

Überlastung:

Der Umwandler hält 100 % Über-
lastung aus

Temperaturbereich: Der Umwandler soll nicht
über 100°C erhitzt werden

Volumen des Drucksystems: 0,386 ccm

Volumenänderung: ca. 0,01 cmm/300 mmHg

Oszillator:

Frequenzstabilität: $20 \cdot 10^{-6}$ /Volt bei Ände-
rung der zugeführten Spannung
 $-10 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$ bei Ände-
rung der zugeführten Temperatur

Frequenzbereich: 4,4, -5,6 Megahertz/sek

Temperaturbereich - 10 bis + 60°C

Stromverbrauch: 12,5 V Gleichstrom, ca. 8 mA

Ausgangswiderstand: 100 Ohm

7) Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte auf blutigem Wege. Dazu wurde die A.femoralis freipräpariert. Nach Darstellung des Gefäßes in Oberschenkelmitte auf einer Strecke von ca. 2 cm und Lösung von seiner Unterlage, legten wir distal der geplanten Einstichstelle einen Zügel um das Gefäß, um es beim Einschneiden und Einschieben der Kanüle fixieren zu können. Proximal der geplanten Einstichstelle schlangen wir locker 2 weitere Fadenschlingen um das Gefäß. Die eine zogen wir über der ins Gefäß vorgeschobenen Kanüle zu, um das Zurückrutschen der Kanüle zu verhindern. Die andere diente als Sicherung, um, falls notwendig, die Arterie rasch unterbinden zu können. Unter Fixierung des Gefäßes eröffneten wir mit einem spitzen Scherchen die Arterie bis in eine Tiefe von ca. 1/3 des Gefäßdurchmessers. In diese Einschnittsstelle schoben wir dann eine Kanüle Nr. 2 vor. Bei diesem Verfahren wird ein Reißen des Gefäßes, wie es beim Einstechen ohne Einschneiden leicht vorkommt, weitgehend vermieden.

Die Druckübertragung erfolgte von der Kanüle über einen PVC-Schlauch, der mit phys.NaCl gefüllt war. In das vordere Drittel und in die Kanüle füllten wir über einen Drehhahn Heparin (Liquemin), um eine Gerinnung des Blutes zu verhindern.

Die Druckmessung erfolgte mit einer Druckkammer der Fa. Schwartz, die auf photoelektrischem Prinzip beruht. Über eine druckaufnehmende Membran wird eine Blende bewegt, die den Lichteinfall auf ein Photoelement steuert. Die von dem Photoelement abgegebene druckproportionale

Gleichspannung wird direkt einer Schreibeinheit zugeführt.

Technische Daten der Druckkammer

Meßbereich: -30 bis + 300 mmHg

Volumenverschiebung: ca. 0,1 cmm/300 mmHg

Oberer Frequenzbereich des Druckwandlers:

ca. 300 Hz

8) Die Druckregistrierung

Blutdruck, Augendruck und deren Pulsationskurven wurden über einen Physiographen über 4 Kanäle aufgezeichnet. Auf Kanal 1 wurde die Augendruckkurve mit einer Eingangsempfindlichkeit von 50 mV geschrieben, auf Kanal 2 die zugehörige Pulsationskurve mit einer Empfindlichkeit von 1 mV. Auf Kanal 3 erfolgte die Aufzeichnung des Blutdruckes, auf Kanal 4 die Pulsation mit derselben Empfindlichkeit wie oben.

Bei der Registrierung der Absolutwerte wurde der Verstärker auf Gleichstrombetrieb, zur Registrierung der Pulsationskurven auf Wechselstrombetrieb geschaltet. Die Kurvenabläufe zeichneten wir mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min auf.

b) Vorgehen zur statistischen Absicherung und Auswertung der experimentell erhaltenen Kurven.

1) Vorbemerkung

Eine statistische Auswertung hat den Zweck, das Wesentliche, Konstante, Typische, also die Norm einer Erscheinung, herauszuarbeiten.

2) Experimenteller Teil

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß bereits beim Aufbau und Ablauf der Versuche darauf geachtet werden mußte, daß eine möglichst weitgehende Standardisierung des Versuchsablaufes erreicht wird. Die experimentell zu erhaltenden Kurven sollen dadurch möglichst wenige und durch Zufälle und Veränderliche unbeeinflusste Parameter und Kennzahlen enthalten. Dies bedeutete in Bezug auf

die Tiere: Möglichst gleichartige und gleichschwere Kaninchen zu verwenden.

die Dosis: Von einem Medikament immer gleiche Mengen in gleicher Zeit zu injizieren.

die Zahl der Injektionen: Möglichst gleiche Anzahl pro Tier

die Abklingzeit des Medikaments: Daß genügend lange gewartet wird und trotzdem die Injektionsintervalle gleich bleiben

die Apparatur: Daß immer mit gleichen Stromstärken, Empfindlichkeiten usw. gearbeitet wird.

3) Rechnerischer Teil

Vermessung der Kurven:

Die Kurven wurden auf Millimeterregistrierpapier festgehalten. Vor Versuchsbeginn zeichnete der Schreiber, den wir oben schon beschrieben, jeweils eine 0-Linie

für den Augendruck und den Blutdruck und den Eichstrich bei Vollausschlag im jeweiligen Meßbereich. Der Blutdruck- und Augendruckausgangswert waren so durch Umrechnung von mm über der O-Linie in mmHg leicht zu berechnen. Ebenso die RR-bzw. AD-Anstiege zu beliebiger Zeit. Für die Umrechnung galt im

Meßbereich 100 mmHg	für den Augendruck
---------------------	--------------------

1 mm= 2 mmHg

für den Blutdruck

1 mm= 6 mmHg

Meßbereich 25 mmHg	für den Augendruck
--------------------	--------------------

1 mm= $\frac{1}{2}$ mmHg

für den Blutdruck

1 mm= 6 mmHg

Eine Zeiteichnung war vom Schreiber am oberen Rand des Registrierpapiers für jede volle Sekunde angebracht. Folgende typische Größen wurden bei der Bearbeitung der Kurven ausgemessen: Die jeweiligen Maxima der RR-bzw. Augendruckanstiege, ausgehend vom Ausgangswert in ihrer zeitlichen Reihenfolge, wobei ein Maximum auch negativ sein konnte. Es erfolgte eine Berücksichtigung der Zeit, zu der das Maximum erreicht, und der Ausgangswert wieder durchlaufen wurde.

Rechnerisches Vorgehen:

Die in mm gemessenen Blutdruck- (Δ RR) bzw. Augendruckanstiege (Δ AD) rechneten wir in mmHg um und trugen sie in eine Tabelle ein. Die in mmHg eingetragenen Werte übertrugen wir sodann in Prozente des Ausgangswertes. Die zugehörigen Zeiten der Maxima maßen wir vom Beginn des auf der Kurve sichtbaren Wirkungseintrittes an. Der Tabellenaufbau sei hier am Beispiel von Suprarenin demonstriert.

SUPRARENIN 26.3.70 9.30 Uhr

Hase Nr. 10 (2,75 kg)

Versuchsnr. Dosis Augendruck- ausgangswert Blutdruck- ausgangswert	Meßpunkte	tAD (sek)	tRR (sek)	ΔAD (mmHg)	ΔRR (mmHg)	ΔAD (%)	ΔRR (%)
I	Max.I	34	II	2,25	18	15	12,5
25 ml	0	130	122	-	-	-	-
Auge 15mmHg	Max.II	-	-	-	-	-	-
RR 144mmHg	0	-	-	-	-	-	-
II							
.							
.							

Berechnung der Mittelwerte:

Um eine Aussage über die durchschnittliche Reaktion auf ein Medikament machen zu können, war es notwendig das arithmetische Mittel aus allen erhaltenen Meßdaten der typischen Punkte z. B. für Max.I RR, Max. II RR usw. oder den entsprechenden Zeiten zu bilden.

Es gilt: Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel, das ist die Summe aller Meßwerte dividiert durch die Anzahl der Meßwerte n .

$$m = \frac{\sum x_i}{n}$$

m ist der Wert, der als der wahrscheinlichste dieser Meßreihe zu bezeichnen ist.

Mittlerer Fehler des Meßwertes:

Über die Genauigkeit des Mittelwertes macht die Streuung

oder Standardabweichung des Meßwertes eine Aussage.

$$\text{Es gilt: } \delta = \sqrt{\frac{(m-x_1)^2 + (m-x_2)^2 + (m-x_3)^2 + (m-x_4)^2}{n-1}}$$

$m-x_i$ ist dabei der absolute Fehler Δx_i , die Differenz jedes einzelnen Meßwertes zum Mittelwert.

Bei den Ergebnissen gaben wir die Mittelwerte der typischen Maxima und aller typischen Zeiten an, nach ihrem zeitlichen Erscheinen auf der Kurve. Für jeden Mittelwert ist das zugehörige δ berechnet und angegeben.

Die sich aus den Mittelwerten ergebende 'typische' Kurve für ein bestimmtes Medikament wurde graphisch dargestellt.

Statistische Schlüsse:

Die auf die oben beschriebene Weise erhaltene 'typische' Kurve ergibt sich als Mittel einer relativ kleinen Anzahl von Meßdaten (n zwischen 7 u. 17), also eines kleinen Kollektivs. Bei einem größeren Kollektiv $n \rightarrow \infty$ könnte die 'typische' Kurve anders aussehen. Man kann die experimentell in kleiner Zahl erhaltenen Meßwerte als eine Stichprobe bezeichnen.

Die analytische Statistik hat nun Methoden entwickelt, um von einer kleinen Stichprobe, also einem bekannten Kollektiv von experimentell gewonnenen Meßdaten auf ein unbekanntes zu schließen, das mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit der wirklichen Verteilung der Meßwerte, die man mit $n \rightarrow \infty$ erhalten würde, entspricht.

Solche Möglichkeiten sind gegeben durch die Stichprobenfunktionen der χ^2 Verteilung oder der hier verwendeten 'Student' t-Verteilung. Von einem kleinen Kollektiv ausgehend kann mit dieser Methode mit einer bestimmten festgelegten Wahrscheinlichkeit der Bereich geschätzt werden, indem der tatsächliche Mittelwert $\bar{m}$ (für $n \rightarrow \infty$)

liegt. Diese Bereichsschätzung, bzw. das zweiseitige Konfidenzintervall nach 'Student' wird bei den Ergebnissen für jeden Mittelwert angegeben.

Die Konfidenzintervalle wurden nach folgender Formel berechnet:

$$m - t_{n-1; 1-\frac{\alpha}{2}} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \bar{m} \leq m + t_{n-1; 1-\frac{\alpha}{2}} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Dabei ist $1-\alpha$ die Wahrscheinlichkeit oder die statistische Sicherheit. t ist eine Zufallsvariable. Die Werte für t_{α} , das heißt für t mit f Freiheitsgraden gibt es fertig tabelliert.

Der Sinn der Bereichsschätzung ist also, die Punktschätzung für m , die aus einer kleinen Stichprobe gewonnen, also Zufallscharakter im statistischen Sinne hat, durch eine Bereichsschätzung zu ergänzen, wobei man ein Intervall sucht, das den wahren Wert des unbekannten Parameters $\bar{m}$ mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit von $1-\alpha$ enthält. Hier wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ gewählt. Das heißt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt der wirkliche Wert in dem errechneten Konfidenzintervall. Die Intervalle wurden bei der graphischen Darstellung der Kurven mit eingezeichnet.

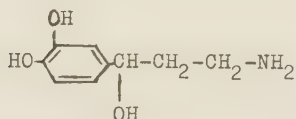
c) Untersuchungsergebnisse

1) Pressorische Pharmaka

α) ARTERENOL (Noradrenalin)

Pharmakologie

Chemie:



Noradrenalin

ARTERENOL ist wie Adrenalin ein Katecholamin. Es ändert wie dieses bei verschiedenem pH seine Ladungen. Die Entstehungsorte im Körper sind die sympathischen Nervenendigungen und unter gewissen Umständen auch das Nebennierenmark.

Wirkung:

Noradrenalin wirkt ähnlich wie Adrenalin. Es erhöht aber im Gegensatz zu Adrenalin außer dem systolischen auch schon in kleinen und mittleren Dosen den diastolischen Blutdruck. Diese Art der Blutdruckwirkung ist durch eine fast allgemeine Verengung der Gefäße, auch der Muskelgefäße und die dadurch bedingte Widerstandserhöhung zu erklären. Die Koronargefäße werden nicht verengt. Herzfrequenz und Herzminutenvolumen werden nicht erhöht.

In analoger Weise wie an den Muskelgefäßen ist die erschlaffende Wirkung auf die glatten Muskeln nach Noradrenalin zum Teil wesentlich geringer als nach Adrenalin. Aber auch die muskelkontrahierenden Wirkungen sind an einigen Organen weniger ausgeprägt als nach Adrenalin, zum Beispiel an den Hautgefäßen, den Schleimhäuten, der Niere und auch am Dilatator pupillae. Die

Blutgefäße des Gehirns werden im Gegensatz zu Adrenalin nach Noradrenalin verengt, so daß bei gleichzeitig gesteigertem Blutdruck die Hirndurchblutung gleich bleibt.

Tierversuche:

Dosis	:	0,1 ml der Lösung 1:1000
Zahl der Tiere	:	5
Zahl der Versuche	:	15
Gewicht der Tiere	:	2,25-2,5 kg (Mittel 2,4)
Blutdruckmittelwert	:	116,7 mmHg
Augendruckmittelwert	:	6,0 mmHg

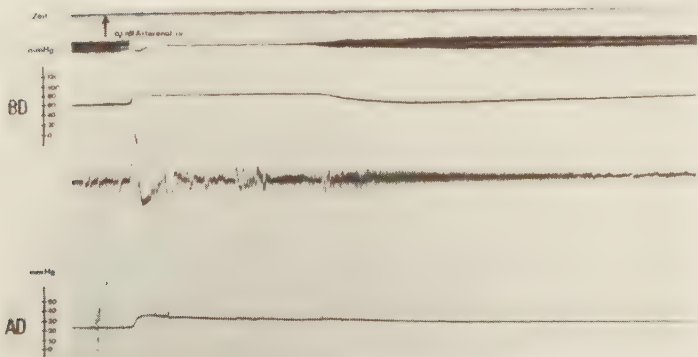


Abb. 2 Typische Meßkurve für Arterenol

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):
Die Injektion von Arterenol in der oben angegebenen Dosis

führt innerhalb von 4,6 sek (tRR Max. I) zu einem Blutdruckgipfel von + 19,3 % (Max. I RR) des Ausgangswertes. Der Ausgangswert wird nach 265 sek (tRR O I) wieder erreicht.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Max. I AD des Augendruckanstiegs liegt um + 36,5 % über dem Ausgangswert. Der Anstieg dauert 19,4 sek (tAD Max.I). Nach 277,4 sek (tAD O I) ist die Kurve wieder in der O-Lage.

Ergebnisse:

	Mittelwert m	Mittlerer Fehler d. Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha=0,05$)
Blutdruck			
Max. I RR (%)	+ 19,3	$\pm$ 9,9	+ 19,3- 5,4 $\leq \bar{m} \leq$ 19,3+ 5,4 + 13,9 $\leq \bar{m} \leq$ 24,7
tRR Max. I (sek)	+ 4,6	$\pm$ 2,3	+ 4,6- 1,3 $\leq \bar{m} \leq$ 4,6+ 1,3 + 3,3 $\leq \bar{m} \leq$ 5,9
tRR O I (sek)	+ 265,0	$\pm$ 115,3	+ 265,0- 63,4 $\leq \bar{m} \leq$ 265,0+ 63,4 + 201,6 $\leq \bar{m} \leq$ 328,4
Augendruck			
Max. I AD (%)	+ 36,5	$\pm$ 15,9	+ 36,5- 8,7 $\leq \bar{m} \leq$ 36,5 + 8,7 + 27,8 $\leq \bar{m} \leq$ 45,2
tAD Max. I (sek)	+ 19,4	$\pm$ 7,6	+ 19,4- 4,2 $\leq \bar{m} \leq$ 19,4 + 4,2 + 15,2 $\leq \bar{m} \leq$ 23,6
tAD O I (sek)	+ 277,4	$\pm$ 122,8	+ 277,4- 67,3 $\leq \bar{m} \leq$ 277,4 + 67,3 + 210,1 $\leq \bar{m} \leq$ 344,7

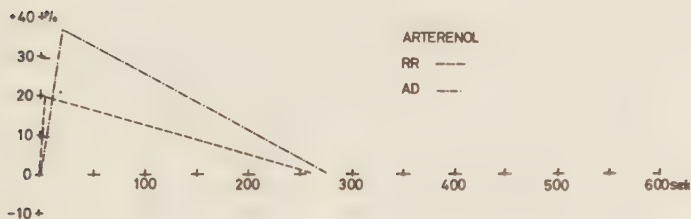


Abb. 3 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs
in Prozent des Ausgangsdruckes

Zusammenfassung:

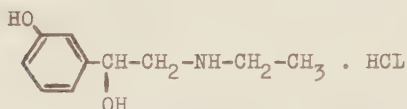
Arterenol führt zu einem steilen gleichsinnigen Anstieg von Blut- und Augendruck, wobei der Augendruck dem Blutdruck zeitlich immer leicht verzögert folgt.

β) EFFORTIL

Pharmakologie

Chemie:

Effortil ist das salzsaure Salz des 2-Äthylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-äthanol.



Wirkung:

Die Blutdruckwirkung von Effortil wurde an verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Hund und Katze) und unter verschiedenen Versuchsbedingungen (intaktes narkotisiertes oder dekapitiertes Tier) geprüft. Dabei zeichnete sich Effortil durch eine rasch eintretende und sichere Blutdrucksteigerung aus, deren Ausmaß von der Dosierung abhängig war und deren Dauer mehrere Stunden betrug.

Die Wirkung auf das Herz bestand darin, daß es zu einer wesentlichen Zunahme des Herzminutenvolumens kam, vorwiegend auf der Zunahme des Schlagvolumens beruhend. Eine Herzleistungssteigerung erfolgte bereits durch ungewöhnlich kleine Dosen.

Im Gegensatz zu anderen Sympathikomimetika kommt es zu einer Senkung der peripheren Gefäßwiderstände. Im Anstieg des Venendruckes und in der Zunahme der zirkulierenden Blutmenge kommen eine Tonisierung des venösen Kreislaufschenkels und Entleerung der Blutdepots zum Ausdruck. Effortil hebt nicht durch generelle Gefäßkonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstands den Blutdruck, vielmehr ist ein sinnvolles Nebeneinander von Vasokon-

striktion und Vasodilatation in den verschiedenen Gefäßgebieten anzunehmen.

Tierversuche:

Dosis	:	1 mg
Zahl der Tiere	:	6
Zahl der Versuche	:	14
Gewicht der Tiere	:	2,25 - 3,5 kg (Mittel 2,9)
Blutdruckmittelwert	:	107,1 mmHg
Augendruckmittelwert	:	7,3 mmHg

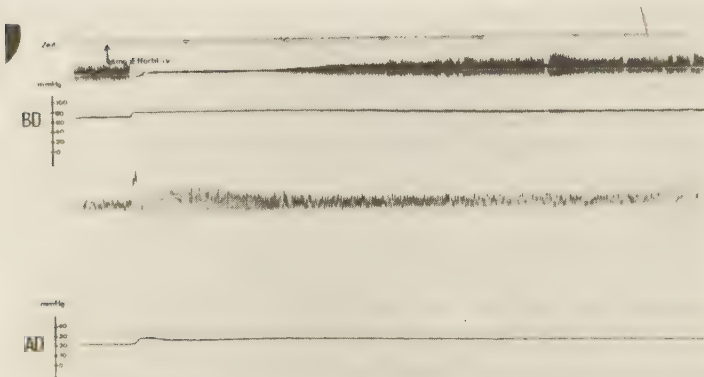


Abb.4 Typische Meßkurve für Effortil

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):
Nach der Injektion von Effortil kommt es rasch zu einem steilen Blutdruckanstieg. Der Gipfel wird bereits nach

3,5 sek (t RR Max.I) erreicht und liegt 8,8 % (Max I RR) über dem Ausgangswert. Die Rückkehr zur 0-Lage erfolgt gleichmäßig und langsam. Nach 321,7 sek (t RR 0 I) wird sie wieder erreicht.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Das Maximum des Augendruckanstiegs Max. I AD von + 22,2 % wird nach 13,4 sek (tAD Max. I) erreicht. Die Rückkehr zum Ausgangsdruck erfolgt ebenfalls sehr langsam. Er wird nach 411 sek (tAD 0 I) erreicht, d. h. erst 90 sek nach dem Blutdruck.

Ergebnisse:

	Mittelwert m	Mittlerer Fehler d. Mittelwer- tes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha=0,05$)
Blutdruck			
Max.I RR (%)	+ 8,8	$\pm 3,0$	+ 8,8- 1,7 $\leq m \leq$ 8,8+ 1,7 + 7,1 $\leq m \leq$ 10,5
tRR Max.I (sek)	+ 3,5	$\pm 0,3$	+ 3,5- 0,3 $\leq m \leq$ 3,5- 0,3 + 3,2 $\leq m \leq$ 3,8
tRR 0 I (sek)	+ 321,7	$\pm 167,3$	+322,0-96,5 $\leq m \leq$ +322,0-96,5 + 225,5 $\leq m \leq$ +418,5
Augendruck			
Max.I AD (%)	+ 22,2	$\pm 5,9$	+ 22,2- 3,4 $\leq m \leq$ 22,2+ 3,4 + 18,8 $\leq m \leq$ 25,6
tAD Max.I (sek)	+ 13,4	$\pm 9,7$	+ 13,4- 5,6 $\leq m \leq$ 13,4- 5,6 + 7,8 $\leq m \leq$ 19,0
tAD 0 I (sek)	+ 411,0	$\pm 214,0$	+411,0-123,6 $\leq m \leq$ +411,0+123,6 +287,4 $\leq m \leq$ +534,6

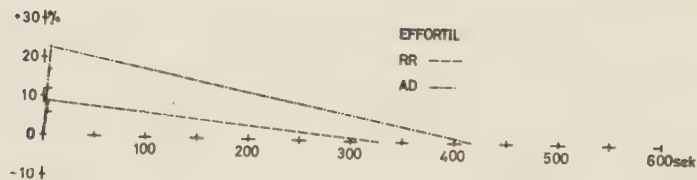


Abb. 5 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs
in Prozent des Ausgangsdruckes

Zusammenfassung:

Effortil führt rasch zu einem Blutdruck- und dazu fast parallelen Augendruckanstieg. Der Augendruckanstieg ist dabei relativ größer und erreicht sein Maximum später als der Blutdruck. Außerdem kehrt der Augendruck deutlich verspätet nach dem Blutdruck zu seinem Ausgangswert zurück.

8) HYPERTENSIN

Pharmakologie

Chemie:

Aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere kann unter bestimmten Bedingungen eine Substanz freigesetzt werden, die als Renin bezeichnet wird. Dieses bildet aus einer Vorstufe, die im Plasma vorhanden ist, das Angiotensin I, aus dem Angiotensin II entsteht. Die Angiotensine sind unverzweigte Peptide von 10 bzw. 8 Aminosäuren. Hypertensin gleich Angiotensinamid, ist ein Oktapeptid und zwar

L-Asparaginyll-L-arginyll-L-valyll-L-histidyll-L-prolyll-
-L-phenyll-alanin

Wirkung:

Hypertensin wirkt außerordentlich vasokonstriktorisch. Bereits 0,005-0,01 mg i.v. injiziert rufen beim Menschen eine deutliche Blutdrucksteigerung durch Erhöhung des arteriellen Widerstandes hervor. Der Angriffspunkt der Substanz liegt peripher. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch, die Wirkungsdauer ist kurz. Mit der durch Hypertensin hervorgerufenen Blutdruckerhöhung geht im allgemeinen eine Verlangsamung der Herzfrequenz einher.

Tierversuche:

Dosis	:	0,1 mg Lösung
Zahl der Tiere	:	4
Zahl der Versuche	:	14
Gewicht der Tiere	:	2,25-4,5 kg (Mittel 3,18)
Blutdruckmittelwert	:	98,8 mmHg
Augendruckmittelwert	:	8,1 mmHg

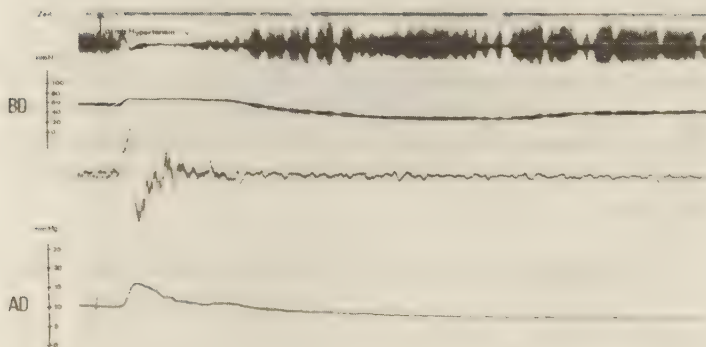


Abb. 6 Typische Meßkurve für Hypertensin

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Der Blutdruck zeigt einen raschen Anstieg, der 8,6 % des Ausgangswertes beträgt. Das erste Maximum (Max. I RR) wird nach 19,8 sek. erreicht. Der Gipfel verläuft flach und wird praktisch während der ganzen Zeit bis zur Rückkehr zur O-Lage nach 162 sek. gehalten. Der Blutdruck fällt dann unter die O-Lage ab. Nach 346 sek. wird ein tiefster Punkt (Max. II RR) erreicht. Er liegt um -19,2 % unter dem Ausgangswert. Darauf folgt ein flacher Anstieg. Nach 600 sek ist der Ausgangswert noch nicht erreicht, der Blutdruck befindet sich immer noch um -6,9 % darunter.

Bemerkung: Bei einem Versuchstier kam es regelmäßig bei allen vier Injektionen zu einem initialen Abfall des

Blutdruckes. Die RR-Amplitude nahm zu. Erst dann setzte die pressorische Wirkung ein und damit ein Blutdruckanstieg bis zur O-Lage. Die O-Lage wurde wie oben nach ca. 150 sek. erreicht. Darauf verläuft die Kurve wie oben. Dieser initiale Abfall in vier Fällen wirkt sich natürlich auf den Mittelwert aus. Ohne Berücksichtigung dieser Werte würde Max. I RR um ca. das Doppelte höher liegen.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Der Augendruck zeigt ein ähnliches Verhalten wie der Blutdruck. Es kommt sehr rasch, innerhalb von 21 sek zum Erreichen von Max. I AD. Dieses Maximum liegt 29,7 % über dem Ausgangswert. Der Gipfel wird nicht so lange gehalten wie beim Blutdruck, sondern die Kurve fällt stetig bis stufenförmig ab zum Ausgangswert, der nach 131 sek erreicht wird. Auch der Augendruck sinkt unter den Ausgangswert. Nach 600 sek liegt er noch um - 11,4 % unter dem Ausgangswert.

Ergebnisse:

	Mittelwert m	Mittlerer Fehler d. Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha = 0,05$)
Blutdruck			
Max.I RR (%)	+ 8,6	$\pm$ 15,8	+ 8,6- 9,6 - 1,0 $\leq m \leq$ +18,0
tRR Max.I (sek)	+ 19,8	$\pm$ 8,7	+ 19,8- 5,3 $\leq m \leq$ +19,3 + 14,5 $\leq m \leq$ +25,1
tRR O I (sek)	+ 161,7	$\pm$ 48,2	+ 161,7- 29,3 $\leq m \leq$ +161,7 + 132,4 $\leq m \leq$ +191,0
Max.II RR (%)	- 19,2	$\pm$ 10,2	- 19,2- 6,6 $\leq m \leq$ - 19,2 - 25,8 $\leq m \leq$ - 12,6
tRR Max.II (sek)	+ 346,0	$\pm$ 67,9	+ 346,0- 41,2 $\leq m \leq$ +346,0 + 304,0 $\leq m \leq$ 387,2
Max.III RR (%)	- 6,9	$\pm$ 9,6	- 6,9- 5,7 $\leq m \leq$ - 6,9 - 12,6 $\leq m \leq$ - 1,2
tRR Max.III	+600,0	--	-----
Augendruck			
Max.I AD (%)	+ 29,7	$\pm$ 17,5	+ 29,7- 10,6 $\leq m \leq$ + 29,7 + 19,1 $\leq m \leq$ + 40,3
tAD Max.I (sek)	+ 21,1	$\pm$ 6,1	+ 21,1- 3,7 $\leq m \leq$ + 21,1 + 17,4 $\leq m \leq$ + 24,8
tAD O I (sek)	+131,0	$\pm$ 37,3	+ 131,0- 53,6 $\leq m \leq$ + 131,0 + 77,4 $\leq m \leq$ + 184,6
Max.II AD	- 11,4	$\pm$ 17,6	- 11,4- 10,7 $\leq m \leq$ - 11,4 - 22,1 $\leq m \leq$ - 0,7
tAD Max.II	+600,0	---	-----

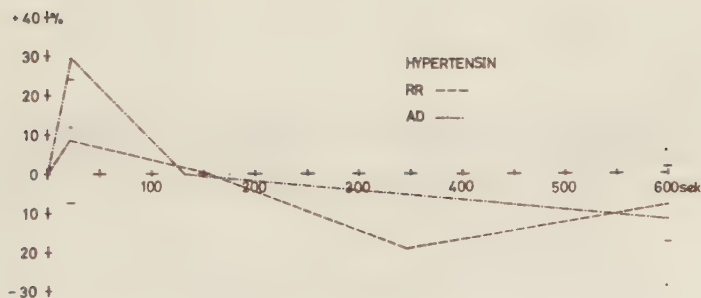


Abb. 7 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs in Prozent des Ausgangsdruckes

Zusammenfassung:

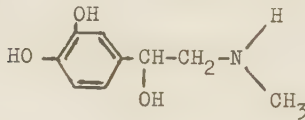
Bei Hypertensin handelt es sich um eine extrem kreislauf-aktive Substanz, die sowohl einen Blutdruck als auch Augendruckanstieg bewirkt. Der Augendruck erreicht sein Maximum nur leicht verzögert nach dem Blutdruck und sinkt schneller zum Ausgangswert hin ab. Die Kurve verläuft dann sowohl beim Blut- als auch beim Augendruck unter der O-Linie und erreicht den Ausgangswert nach 600 sek noch nicht.

δ) SUPRARENIN (ADRENALIN)

Pharmakologie:

Chemie:

Adrenalin gehört wie Noradrenalin zur Gruppe der Katecholamine.



Wirkung:

Adrenalin erhöht am Herzen die Kontraktionsamplitude und die Frequenz, infolgedessen wird das Minutenvolumen gesteigert. Die Frequenzerhöhung wird, wenn der mittlere Blutdruck nur wenig steigt, kaum reflektorisch vermindert.

Die Steigerung des Herzminutenvolumens nach i. v.-Zufuhr von 0,02 bis 0,03 mg Adrenalin erhöht beim Kreislaufgesunden Menschen den systolischen, aber meist nicht den diastolischen Blutdruck. Erst höhere Dosen lassen beide Größen ansteigen. Die Gefäße des Gehirns werden durch Adrenalin nur wenig beeinflusst, so daß es nur bei Blutdrucksteigerungen druckpassiv zu einer Erhöhung der Hirndurchblutung kommt.

Tierversuche:

Dosis	:	0,025 ml der Lösung 1:1000
Zahl der Tiere	:	8
Zahl der Versuche	:	17
Gewicht der Tiere	:	2,25-3,75 kg (Mittel 3,0)
Blutdruckmittelwert	:	98,8 mmHg
Augendruckmittelwert	:	10,2 mmHg

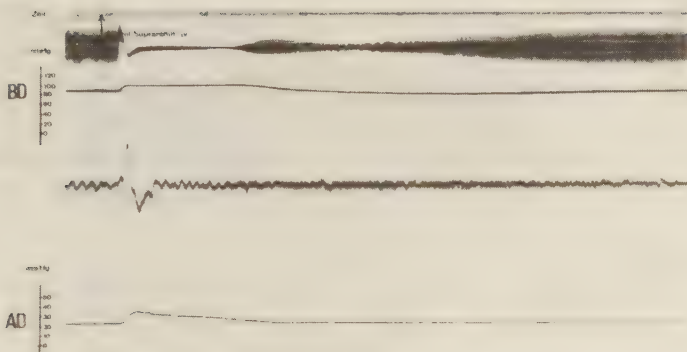


Abb. 8 Typische Meßkurve für Suprarenin

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):

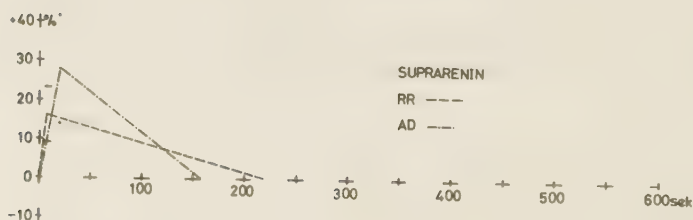
Nach 7,5 sek (tRR Max.I) wird ein Blutdruckmaximum von + 15,5 % (Max.I RR) erreicht. Die Rückkehr zur Ausgangslage ist nach 218,9 sek (tRR 0 I) abgeschlossen.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Beim Augendruck kommt es ebenfalls zu einem steilen, schnellen Anstieg. Der höchste Punkt Max. I AD von + 27,4 % wird nach 20,0 sek (tAD Max.I) erreicht. Der Ausgangswert wird rascher als vom Blutdruck wieder erreicht, nämlich nach 167,6 sek (tAD 0 I).

Ergebnisse:

	Mittelwert m	Mittlerer Fehler des Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha=0,05$)
Blutdruck			
Max. I RR (%)	+ 15,5	$\pm 6,8$	+ 15,5 - 3,5 $\leq \bar{m} \leq$ 15,5 + 3,5 + 12,0 $\leq \bar{m} \leq$ 19,0
tRR Max. I (sek)	+ 7,5	$\pm 4,0$	+ 7,5 - 2,0 $\leq \bar{m} \leq$ 7,5 + 2,0 + 5,5 $\leq \bar{m} \leq$ 9,5
tRR O I (sek)	+ 218,9	$\pm 57,2$	+ 218,9 - 29,4 $\leq \bar{m} \leq$ 218,9 + 29,4 + 189,5 $\leq \bar{m} \leq$ 248,3
Augendruck			
Max. I AD (%)	+ 27,4	$\pm 14,0$	+ 27,4 - 7,2 $\leq \bar{m} \leq$ 27,4 + 7,2 + 20,2 $\leq \bar{m} \leq$ 34,6
tAD Max. I (sek)	+ 20,0	$\pm 10,8$	+ 20,0 - 5,6 $\leq \bar{m} \leq$ 20,0 + 5,6 + 14,4 $\leq \bar{m} \leq$ 25,6
tAD O I (sek)	+ 167,6	$\pm 53,3$	+ 167,6 - 27,4 $\leq \bar{m} \leq$ 167,6 + 27,4 + 140,2 $\leq \bar{m} \leq$ 195,0



Zusammenfassung:

Suprarenin führt zu einem raschen Anstieg von Blut- und Augendruck. Die Augendruckkurve erreicht ihr Maximum nur leicht verzögert zum Blutdruck, auch die O-Linie wird später als vom Blutdruck wieder erreicht.

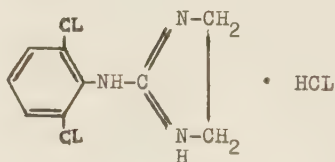
2) Dilatatorische Pharmaka

α) CATAPRESAN

Pharmakologie:

Chemie:

Catapresan ist 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid. Es wurde aus der Gruppe der Imidazolin-Derivate synthetisiert und findet als Antihypertonicum Verwendung. Im Gegensatz zu den Imidazolin-Derivaten erfolgt beim Catapresan die Bindung zum Imidazolinring nicht durch eine CH_2 -Gruppe, sondern durch eine NH -Gruppe, so daß das Molekül des Catapresan eine Guanidingruppe enthält.



Wirkung:

Sowohl bei normotonen als auch bei hypertonen Ratten führte Catapresan bei subcutaner Anwendung von 0,03-0,3 mg/kg zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung. Im akuten pharmakologischen Versuch äußerte sich die Kreislaufwirkung in einer kurzen Blutdrucksteigerung, der eine lang dauernde Blutdrucksenkung mit Bradykardie folgte. Die pharmakologisch nachweisbare kurze Blutdrucksteigerung wird als eine direkte alphasympathikomimetische Wirkung angesehen, zumal durch Vorbehandlung mit alpha-Sympathikolytika diese Wirkung stark eingeschränkt bzw. aufgehoben wird. Als Ursache für den blutdrucksenkenden Effekt von Catapresan wird eine Dämpfung von sympathischen Substraten im Zentralnervensystem angenommen.

Tierversuche:

Dosis	:	6 mg
Zahl der Tiere	:	6
Zahl der Versuche	:	15
Gewicht der Tiere	:	2,25-3,25 kg (Mittel 2,75)
Blutdruckmittelwert	:	98,8 mmHg
Augendruckmittelwert	:	7,7 mmHg

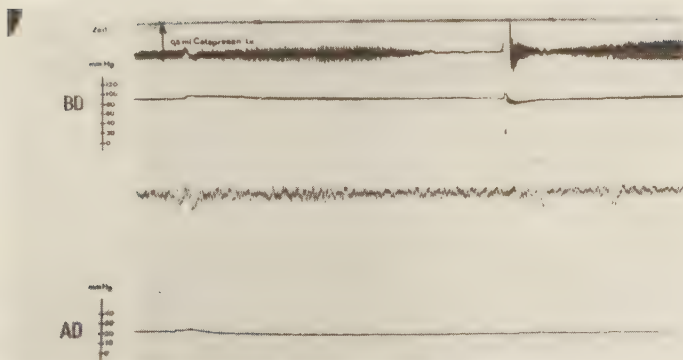


Abb. 10 Typische Meßkurve für Catapresan

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Catapresan bewirkte in 14 von 15 Fällen einen initialen Blutdruckanstieg, im Mittel aller Messungen betrug dieser + 16,9 % (Max IRR) vom Ausgangswert. In einem Fall war keine Reaktion zu sehen. Max. I RR wurde nach 12,3 sek erreicht. Der Abfall der Kurve erfolgte rasch. Nach 62,9 sek (t RR O I) war die 0-Lage erreicht. Nun folgte ein steter

Blutdruckabfall. Nach 600 sek lag der Blutdruck um -7,1 % (Max II RR) unter dem Ausgangswert.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Ein initialer Anstieg des Augendruckes war nur andeutungsweise zu sehen. Nur in 7 von 15 Fällen war er meßbar. In einem Fall war er sehr deutlich und betrug + 15 %. Bei 8 Versuchen war ein Anstieg nicht nachweisbar. Im Mittel betrug der initiale RR-Anstieg 2,93 % (Max. I AD). Der Kurvengipfel wurde nach 12,1 sek (t AD Max I) erreicht, die O-Lage nach 23,0 sek (t AD O I). Nun setzte ein Abfall des Augendruckes ein. Nach 600 sek lag er um -15,4 % (Max II AD) unter dem Ausgangswert.

Es ist bemerkenswert, daß in den Fällen, in denen kein initialer Druckanstieg erfolgte, der O-Wert nach der Injektion für kurze Zeit gehalten wurde und das Absinken des Augendruckes verzögert erfolgte, im Mittel wie oben beschrieben nach 23,0 sek (t AD O I).

Ergebnisse:

	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha=0,05$)
Blutdruck			
Max.I RR (%)	+ 16,9	$\pm 10,0$	16,9- 5,6 $\leq \bar{m} \leq$ 16,9+ 5,6 +11,3 $\leq \bar{m} \leq$ 20,5
tRR Max. I (sek)	+ 12,3	$\pm 6,4$	+12,3- 3,6 $\leq \bar{m} \leq$ 12,3+ 3,6 + 8,7 $\leq \bar{m} \leq$ 15,9
tRR O I (sek)	+ 62,9	$\pm 74,9$	+62,9-41,6 $\leq \bar{m} \leq$ 62,9+41,6 +21,3 $\leq \bar{m} \leq$ 104,5
Max.II RR (%)	- 7,2	$\pm 11,1$	- 7,2- 6,2 $\leq \bar{m} \leq$ - 7,2+ 6,2 -13,4 $\leq \bar{m} \leq$ 1,0
tRR Max.II (sek)	+600,0	----	-----
Augendruck			
Max.I AD (%)	+ 2,9	$\pm 3,1$	+ 2,9- 1,7 $\leq \bar{m} \leq$ 2,9+ 1,7 + 1,2 $\leq \bar{m} \leq$ 4,6
tAD Max I (sek)	+ 10,4	$\pm 4,5$	+10,4- 4,2 $\leq \bar{m} \leq$ 10,4+ 4,2 + 6,2 $\leq \bar{m} \leq$ 14,5
tAD O I (sek)	+ 20,4	$\pm 11,0$	+20,4- 6,1 $\leq \bar{m} \leq$ 20,4+ 6,1 +14,3 $\leq \bar{m} \leq$ 26,5
Max.II AD (%)	- 15,4	$\pm 12,3$	-15,4- 6,8 $\leq \bar{m} \leq$ -15,4+ 6,8 -22,2 $\leq \bar{m} \leq$ - 8,6
tAD Max.II (sek)	+600,0	----	-----

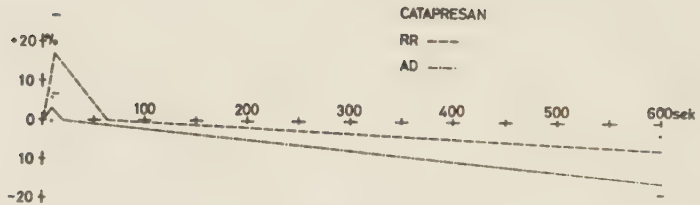


Abb. 11 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs
in Prozent des Ausgangsdruckes

Zusammenfassung:

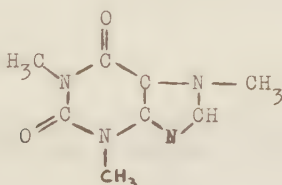
Catapresan führt zu einem initialen RR Anstieg, dem der Augendruck nur andeutungsweise folgt. Es kommt dann zu einem RR- und Augendruckabfall, der länger als 600 sek. anhält.

β) COFFEIN

Pharmakologie:

Chemie:

Bei Coffein handelt es sich um den Purinkörper
(1,3,7-Trimethyl-xanthin)



Wirkung:

Coffein wirkt vornehmlich auf die Hirnrinde, erst bei hohen Dosen tritt eine Stimulierung der vegetativen Zentren ein. Im Tierversuch lassen sich mit (sub-)letalen Coffeinemengen die für Analeptika typischen Krämpfe und auch eine Erregung des Rückenmarks demonstrieren. Coffein erregt in großen Dosen Gefäß- und Atemzentrum. Trotzdem steigt der Blutdruck nicht an, weil auf Grund eines peripheren Angriffes die Gefäße von Haut, Niere und Herz erweitert werden. Möglicherweise werden die Gehirngefäße durch direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur verengt. (Kuschinsky)

Tierversuche:

Dosis	:	50 mg
Zahl der Tiere	:	4
Zahl der Versuche	:	13
Gewicht der Tiere	:	2,0-2,75 kg (Mittel 2,3)
Blutdruckmittelwert	:	114,9 mmHg
Augendruckmittelwert	:	12,3 mmHg

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Die Injektion von Coffein führt innerhalb von 22,5 sek (tRR Max.I) zu einem steilen kurzdauernden RR-Abfall um -39,9 % (Max.I RR). Die Rückkehr zur Ausgangslage erfolgt schnell und steil. Nach 85,7 sek (tRR 0 I) ist sie wieder erreicht.

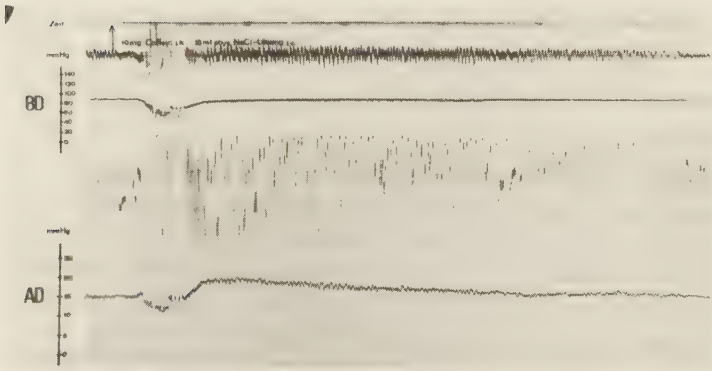


Abb. 12 Typische Meßkurve für Coffein

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Der Augendruck folgt formal bei seinem Abfall exakt der Blutdrucksenkung. Selbst kleinste RR-Schwankungen werden mitgemacht. Max. I AD beträgt -7,5 % und wird nach 17,3 sek (tAD Max.I) erreicht. Die 0-Lage ist nach 47,1 sek (tAD 0 I) erreicht. Im Gegensatz zum Blutdruck steigt der Augendruck über die 0-Lage hinaus an. Nach

95,2 sek (tAD Max.II) ist ein Maximum des Anstiegs von + 25,7 % (Max.II AD) des Ausgangswertes erreicht. Die Rückkehr zur 0-Lage erfolgt langsam. Sie ist nach 512 sek (tAD 0 II) abgeschlossen.

Ergebnisse:

	Mittelwert	Mittlerer Fehler des Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha=0,05$)
<u>Blutdruck</u>			
Max.I RR (%)	- 39,9	$\pm$ 16,4	- 39,9 - 9,9 $\leq \bar{m} \leq$ - 39,9 + 9,9 - 49,8 $\leq \bar{m} \leq$ - 30,0
tRR Max.I (sek)	+ 22,5	$\pm$ 8,4	+ 22,5 - 5,0 $\leq \bar{m} \leq$ + 22,5 + 5,0 + 17,5 $\leq \bar{m} \leq$ + 27,5
tRR 0 I (sek)	+ 85,7	$\pm$ 47,9	+ 85,7 - 28,9 $\leq \bar{m} \leq$ + 85,7 + 28,9 + 56,8 $\leq \bar{m} \leq$ + 114,6
<u>Augendruck</u>			
Max.I AD (%)	- 7,5	$\pm$ 11,1	- 7,5 - 6,7 $\leq \bar{m} \leq$ - 7,5 + 6,7 - 14,2 $\leq \bar{m} \leq$ 0,8
tAD Max.I (sek)	+ 17,3	$\pm$ 11,2	+ 17,3 - 6,8 $\leq \bar{m} \leq$ + 17,3 + 6,8 + 10,5 $\leq \bar{m} \leq$ + 24,1
tAD 0 I (sek)	+ 47,1	$\pm$ 21,5	+ 47,1 - 12,9 $\leq \bar{m} \leq$ + 47,1 + 12,9 + 34,2 $\leq \bar{m} \leq$ + 60,0
Max II AD (%)	+ 25,7	$\pm$ 14,2	+ 25,7 - 8,5 $\leq \bar{m} \leq$ + 25,7 + 8,5 + 17,2 $\leq \bar{m} \leq$ + 34,2
tAD Max.II (sek)	+ 95,2	$\pm$ 69,8	+ 95,2 - 42,1 $\leq \bar{m} \leq$ + 95,2 + 42,1 + 53,1 $\leq \bar{m} \leq$ + 137,3
tAD 0 II (sek)	+ 512,0	$\pm$ 151,2	+ 512,0 - 91,0 $\leq \bar{m} \leq$ + 512,0 + 91,0 + 412,0 $\leq \bar{m} \leq$ + 603,0

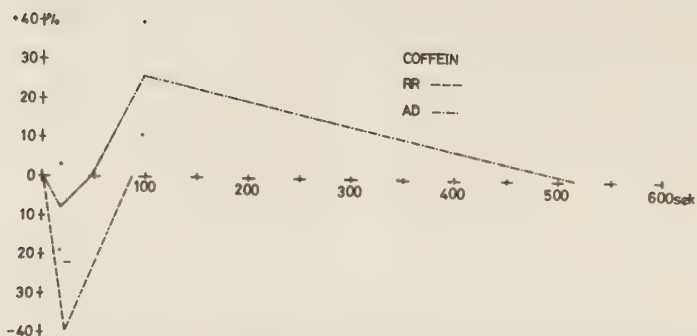


Abb. 13 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs in Prozent des Ausgangsdruckes

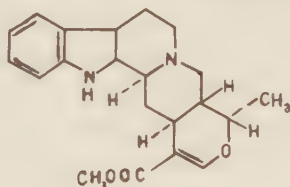
Zusammenfassung:

Coffein führt zu einer initialen Blutdrucksenkung, der der Augendruck folgt. Der Augendruck steigt aber im Gegensatz zum Blutdruck nach der Rückkehr zur O-Lage deutlich und länger dauernd über seinen Ausgangswert an.

8) LAMURAN (RAUBASIN)

Pharmakologie:

Bei Lamuran handelt es sich um das Rauwolfia-Alkaloid Raubasin (Tetrahydroserpentin), das aus Rauwolfia serpentina Benth. von Popelak, Springler u. Kaiser isoliert wurde.



Wirkung:

G. Kroneberg fand eine adrenergisch blockierende, eine zentrale, und eine Kreislaufwirkung.

Nach Hohnloser sind bei der letzteren mehrere Komponenten zu unterscheiden, eine geringe Erweiterung der Blutdruckamplitude durch Erhöhung des systolischen und Senkung des diastolischen RR-Wertes, eine Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens und eine Senkung des peripheren Widerstandes.

Der Wirkungsablauf wird von Dietmann beschrieben. Raubasin mobilisiert durch Erhöhung des Venentonus Blut aus den kapazitiven Gefäßen. Auf das erhöhte venöse Blutangebot reagiert der reaktionsnormale Kreislauf mit einer vorwiegend schlagvolumenbedingten Steigerung des Herzminutenvolumens, wobei die erweiterte periphere arterielle Strombahn adaptiv und durch Substanzwirkung vermehrt durchblutet wird.

Tierversuche:

Dosis	:	5,0 mg
Zahl der Versuchstiere	:	5
Zahl der Versuche	:	12
Gewicht der Versuchstiere:		2,5-3,5 kg (Mittel 2,8)

Blutdruckmittelwert	:	111,2 mmHg
Augendruckmittelwert	:	6,2 mmHg

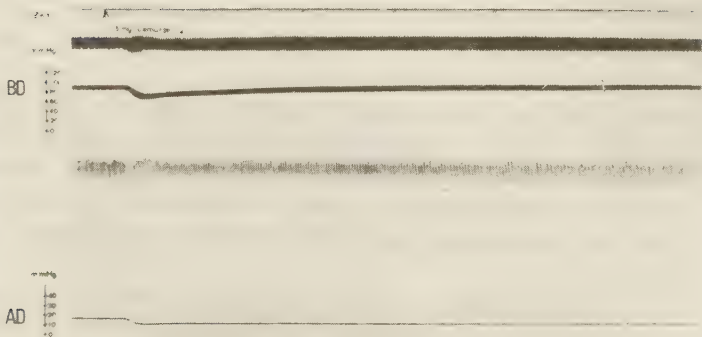


Abb. 14 Typische Meßkurve für Lamuran

Wirkung auf den Blutdruck (Betrachtung der Mittelwerte):
 Nach intravenöser Injektion von 5,0 mg Lamuran ergab sich bei allen 12 Versuchen ein initialer Blutdruckabfall. Bereits nach 13,2 sek war die größte Abweichung vom Ausgangswert (Max I RR) erreicht. Sie betrug -20,1 %. Dann stieg der Blutdruck erst rasch, dann langsamer wieder an.

Nach 600 sek lag der Mittelwert immer noch um -2,9 % unter der 0-Linie.

Bei sieben Versuchen wird der 0-Wert bereits nach 260-600 sek wieder erreicht. Bei den übrigen 5 nach mehr als 600 sek. Alle Kurven zeigen einen gleichförmigen Verlauf.

Wirkung auf den Augendruck (Betrachtung der Mittelwerte):

Der Kurvenverlauf des Augendruckes verhält sich bei Lamuran wie der des Blutdruckes. Der tiefste Punkt (Max I AD) der Kurve wird nach 16,4 sek erreicht. Er liegt um -12,6 % unter der 0-Linie. Auch hier steigt die Kurve wie beim Blutdruck erst rasch, dann langsamer wieder an. Nach 600 sek liegt der Mittelwert um -9,4 % unter dem Ausgangswert. Der Augendruck kehrt nur in einem Fall nach 440 sek zum 0-Wert zurück. Bei allen anderen Versuchen frühestens nach 600 sek. Die Augendrucksenkung hält somit länger an, als die Blutdrucksenkung.

Ergebnisse:

	Mittelwert	Mittlerer Fehler d. Mittelwertes	Konfidenzintervall nach 'Student' (für $\alpha = 0,05$)
Blutdruck			
Max. I RR (%)	+ 20,1	$\pm 5,14$	- 20,1- 3,2 $\leq \bar{m} \leq$ -20,1+3,2 -23,4 $\leq \bar{m} \leq$ -16,8
tRR Max.I (sek)	- 18,2	$\pm 6,4$	+ 18,2- 4,2 $\leq \bar{m} \leq$ +18,2+4,2 +14,0 $\leq \bar{m} \leq$ +22,4
Max.II RR (%)	- 2,9	$\pm 4,2$	- 2,9- 2,7 $\leq \bar{m} \leq$ - 2,9+2,7 - 5,6 $\leq \bar{m} \leq$ 0,2
tRR Max.II (sek)	+600,0	-----	-----
Augendruck			
Max.I AD (%)	- 12,6	$\pm 8,1$	- 12,6- 5,1 $\leq \bar{m} \leq$ -12,6+5,1 -17,7 $\leq \bar{m} \leq$ - 7,5
tAD Max.I (sek)	+ 16,4	$\pm 5,9$	+ 16,4- 3,7 $\leq \bar{m} \leq$ +16,4+3,7 +12,7 $\leq \bar{m} \leq$ +20,1
Max.II AD (sek)	- 9,4	$\pm 8,2$	- 9,4- 5,2 $\leq \bar{m} \leq$ - 9,4+5,2 -14,6 $\leq \bar{m} \leq$ - 4,2

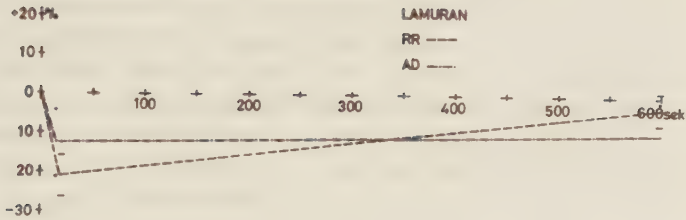


Abb. 15 Darstellung des Augen- und Blutdruckanstiegs
in Prozent des Ausgangswertes

Zusammenfassung:

Lamuran verursacht eine Blut- und Augendrucksenkung. Das Absinken beider verläuft gleichförmig. Die Augendrucksenkung hält aber deutlich länger an, als die Blutdrucksenkung.

C) Diskussion der Untersuchungsergebnisse

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, wie sich der intraokuläre Druck bei durch kreislaufaktive Pharmaka bedingten Blutdruckänderungen verhält. Es hat sich dabei als sinnvoll erwiesen, die verwendeten Pharmaka in vasopressorisch und vasodilatatorisch Wirkende zu gruppieren. Es zeigte sich, daß bei den einzelnen kreislaufaktiven Medikamenten der Augeninnendruck meist gleichsinnig mit oft deutlicher Parallelität den Blutdruckänderungen folgte. Die Ergebnisse bestätigen im wesentlichen die Untersuchungen von Niesel.

Die statistische Absicherung der Ergebnisse diente dazu, um von dem relativ kleinen Kollektiv von Meßwerten das uns zur Verfügung stand, den beidseitigen Konfidenzintervall mit Hilfe der 'Student' t Verteilung zu bestimmen, in dem mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % der tatsächliche Mittelwert $\bar{m}$ (für $n \rightarrow \infty$) liegt. Die kleinsten Konfidenzintervalle ergaben sich bei unseren Ergebnissen für Effortil, Suprarenin und Lamuran, die größten für Coffein und Hypertensin.

Bei den vasopressorischen Pharmaka führte Arterenol in allen Versuchen zu einem gleichsinnigen Anstieg von Blut- und Augendruck. Für das gleichartige Verhalten beider Drucke spricht auch die statistisch gesicherte fast gleichzeitige Rückkehr der Drucke zur O-Lage. Für ein druckpassives Verhalten des Augendruckes spricht weiter sein nur leicht verzögertes Erreichen des Druckmaximums und die nur ganz leicht verzögerte Rückkehr zu O-Lage. Auch Niesel fand bei seinen Untersuchungen eine fast gleichsinnige Änderung von Augendruck, Blutdruck und Aderhautdurchblutung. Das von Niesel bei bestimmten Dosierungen beschriebene gegenregulatorische Absinken von Blut- und Augendruck unter die Ausgangslage konnte

nur in wenigen Fällen beobachtet werden. Die pressorische Wirkung von Arterenol wird sowohl von den Blut- als auch von den Augenpulsationskurven angezeigt.

Nach der Gabe von Effortil fand sich eine Steigerung von Blutdruck und tensio intraocularis, wobei die Augendrucksteigerung im Mittel deutlich länger anhielt als die RR Steigerung. Niesel fand dagegen, daß beides zeitlich parallel läuft. Da vom Hersteller des Effortils ein Nebeneinander von Vasokonstriktion und Vasodilatation in verschiedenen Gefäßgebieten angegeben wird, könnte man die langsamere Rückkehr des Augendruckes dadurch erklären, daß neben rein passiven Mechanismen noch spezifische Wirkungen im Gefäßgebiet des Auges eine Rolle spielen.

Der Blutdruck- und Augendruckanstieg nach Hypertensin ist Folge der extrem pressorischen Wirkung dieses Mittels, welche an den Pulsationskurven deutlich abzulesen ist. Blut- und Augendruck steigen gleichsinnig an, wobei die Wirkung auf den Augendruck relativ stärker zu sein scheint, aber kürzer andauert. Im Gegensatz zu Noradrenalin erhöht Angiotensin den Gefäßwiderstand im Gebiet der A. carotis interna. Von dieser Vasokonstriktion sind vor allem die Arteriolen und präkapillären Stromgebiete betroffen (G. Füllgraff). Neben der direkten vasokonstriktorischen Wirkung dürften am Auge noch andere Einflüsse eine Rolle spielen. Dafür spricht der stufenförmige Augendruckabfall. Der Abfall unter den Ausgangswert von Blut- und Augendruck muß wohl als reflektorisch gegenregulatorisch angesehen werden.

Auch bei Suprarenin kommt es wie bei Arterenol zu einem schnellen Anstieg von Blut- und Augendruck. Bemerkenswert ist, daß der Ausgangswert hier im Gegensatz zu Arterenol vom Augendruck schneller wieder erreicht wird als vom Blutdruck. Die Differenz beträgt im Mittel 51 sek. Das spricht für eine rein passiv dem Blutdruck folgende Augendrucksteigerung. Ein Absinken des Blut- u. Augendruckes unter die O-Lage wurde in verschiedenen Fällen beobachtet.

Hierfür müssen gegenregulatorische Mechanismen angenommen werden.

Von den vasodilatorischen Pharmaka zeigte sich bei der Verabreichung von Catapresan in fast allen Fällen ein initialer RR-Anstieg. Als Ursache wird eine direkte alpha-sympathikomimetische Wirkung angesehen (V.K. Heilmann). Diesem Blutdruckanstieg folgte der Augendruck nur in ganz geringem Maße andeutungsweise. Es dürfte sich um eine rein passive Folge auf den Blutdruckanstieg handeln. Der frühzeitiger beginnende Druckabfall im Auge spricht für ein vom Blutdruck teilweise unabhängiges Geschehen. Dafür spricht auch die wesentlich längere Dauer des i. o. Druckabfalles. Makabe (1966) beschreibt die Augendrucksenkung nach Catapresan als Folge einer Verminderung der Kammerwasserproduktion. Man nimmt an, daß der allgemein blutdrucksenkende Effekt von Catapresan auf der Hemmung von zentralen sympathischen Impulsen beruht. Dadurch werden die gefäßverengenden Reize aufgehoben.

Nach Coffeininjektion folgt der Augendruck der Blutdrucksenkung völlig synchron. Es ist dabei ein völlig passiver Vorgang anzunehmen, da selbst extrem kleine Blutdruckschwankungen vom Augendruck genau mitgemacht werden. Doch nach der Rückkehr zur O-Lage stieg der Augendruck im Mittel um 25 % über den Ausgangswert, während der Blutdruck in fast allen Fällen wieder den Ausgangswert einnahm. Für die überschießende Reaktion müßte man eine direkte Wirkung am Auge annehmen. O. Strubelt nimmt für die Blutdrucksteigerung nach dem initialen Abfall einen sympathischen Mechanismus an, möglicherweise auch eine direkte Beeinflussung der vegetativen Zentren des Hirnstammes und spricht daher von einer erst depressorischen, dann aktiv pressorischen Wirkung des Coffeins. Unsere Ergebnisse stimmen praktisch mit denen von Niesel überein, der mit 1,3-Dimethyloxanthin, ein dem Coffein chemisch nah verwandtes Produkt, zu ähnlichen Ergebnissen kam. Lamuran führt zu einer Senkung des Blut- und Augendruckes.

Auffallend ist, daß der Augendruckabfall prozentual schwächer ist aber länger anhält als die Blutdrucksenkung. Das läßt darauf schließen, daß hier neben rein passiven Mechanismen wie Volumenzunahme der Aderhaut auch aktive, etwa eine Beeinflussung der Kammerwasserproduktion oder sonstige direkte Wirkungen an den Augengefäßen vorliegen müssen, wobei auch an das venöse Gefäßsystem gedacht werden muß. Die lange Dauer des Augendruckabfalles ist insofern erstaunlich, als Lamuran nach Klein zu einer Durchblutungssteigerung des Gehirns, und damit nach Niesel zu einer Mehrdurchblutung der Aderhaut führen müßte.

D) Zusammenfassung

Bei der Injektion verschiedener kreislaufaktiver Pharmaka wurde tierexperimentell der Zusammenhang von Augeninnendruck und allgemeinem Blutdruck untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß der Augeninnendruck vom allgemeinen Blutdruck beeinflußt wird. Es ist in allen Fällen eine deutliche Parallelität der Druckänderungen zu beobachten. Zusätzliche spezifische Wirkungen am Auge sind bei einigen der untersuchten Pharmaka wahrscheinlich, worauf bereits in der Diskussion hingewiesen wurde.

E) Literaturverzeichnis

- 1) AXENFELD, TH. : Lehrbuch u. Atlas d. Augenheilkunde. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1935.
- 2) AHLQUIST, R.P., HUGGINS, A.: The Pharmacology of Benzyl-Jmidazoline, Priscol.J.Pharmakol. 89,3,271-288,1947.
- 3) VAN BEUNINGEN : Das Glaukom. Der Augenarzt, Bd.7,7-315, Edition Leipzig, 1966.
- 4) DUKE-ELDER, S. : Glaucoma and hypotony. System of ophthalmology. XI, Henry Kimpton Publ., London, 754pp., 1969.
The physiology of the eye and of vision. System of ophthalmology. IV, Henry Kimpton Publ., London, 710pp., 1968.
- 5) EHRINGER, H. u. DEUTSCH : Die Wirkung von Raubasin auf Venentonus u. Venenkapazität. Zeitschrift f. Kreislaufforschung 57, S.1099, 1968.
- 6) FANTA, H. : Die Wirkung von Priscol auf das gesunde und kranke Auge. v. Graefes Archiv f. Ophth., Bd.149, S.199-219, 1949.
- 7) FÜLLGRAF, G. : Angiotensin. Med. Welt 20, 17, 1001-1006, 1969.
- 8) HAFNER, G. : Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Augeninnendruckes unter der Einwirkung kreislaufaktiver Pharmaka. Jnaugural-Dissertation, Augenklinik Erlangen-Nürnberg, 1970.

- 9) HEILMANN, V.K. : Catapresan und Catapresan-Kombinationen in der Glaukombehandlung. Sitzungsbericht der Vereinigt. Rhein.-Westf. Augenärzte, 1969.
- 10) HENGST, M. : Einführung in die Mathematische Statistik und ihre Anwendung. B.J.Hochschultaschenbücher, 42/42a, 1967.
- 11) HOHNLOSER, E. : Kreislaufanalytische Untersuchungen unter der Einwirkung des Rauwolfia-Alkaloids Raubasins. Arzneimittelforschung 17, 967, 29-34, 1967.
- 12) KUSCHINSKY, G.u.LÜLLMANN : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
- 13) LEYDHECKER, W. : Glaukom. Springer Verlag, Berlin, 1960.
- 14) MAKABE, R. : Ophthalmologische Untersuchungen mit Dichlorphenylaminoimidazolin unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses auf den i.o.Druck. Dtsch. Med. Wsch. 91, 1686-1688, 1966.
- 15) MÜLLER, R. : Vergleichende Pharmakologie des Prisco. Schwzr. Med. Wschrft. 75. Nr. 2, 45-61, 1945.
- 16) NIESEL, P. : Messung v. experimentell erzeugten Änderungen der Aderhautdurchblutung bei Kaninchen. Verlag S.Karger, Zürich, 1968.
- 17) SPIEGEL, M.R. : Theory and Problems of Statistics. Schaum's Outline Series, Mc.Grawhill Book Company, 1961.

- 18) STRUBELT, O. : Über indirekt sympathikomimetische Wirkung der Methylxanthine. F.Heim u.H.P.T.Ammon, F.K.Schattauer Verlag, 1969.
- 19) WESSELY, K. : Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck, sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des i.o. Flüssigkeitswechsels. Arch.f. Augenheilkunde 60.1-48 u. 97-160, 1908.
- 20) WESTHUES, M. u. FRITSCH, R. : Die Narkose der Tiere. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. E. Schreck dafür danken, daß ich in den Räumen der Univ.-Augenklinik arbeiten durfte.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung spreche ich meinen Dank Herrn Priv.-Doz. Dr.E.Genée aus.

Lebenslauf

Rolf-D. Wieland

Geboren : 17. 1. 44 in Esslingen/Baden Württ.

Vater : Dr. Rudolf Wieland, Arzt

Mutter : Gudrun Wieland, geb. Schleh

Schulen : Grundschule in Esslingen 1950-54

Schelztor-Gymnasium in Esslingen 1954-57

Schloß-Schule in Kirchberg/Jagst 1957-61

Jugenddorf Christophorus-Schule

in Altensteig 1961-65

(Abschluß: Abitur)

Studien : Biologie an der Universität Hohenheim SS 1965

Beginn des Medizinstudiums an der Uni-
versität Erlangen-Nürnberg

WS 1965/66

Vorphysikum

1966

Physikum

1968

Ein Fachsemester an der Universität

Kiel

SS 1969

Medizinisches Studium in Erlangen

1969-72

Medizinisches Staatsexamen

9. Febr. 1972

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
